



Publication originale de
Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J,
Fan G, et al.

N Engl J Med 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282> (accès libre).

Analyse commentée par
Denis Pouchain^{1,2}, Rémy Bousageon^{1,3,4}
et Gérard Leroux⁵

1. Membre du conseil scientifique du CNGE.

2. Ancien rédacteur en chef de la revue *exercer*.

3. Collège universitaire de médecine générale, Université Claude-Bernard Lyon-1.

4. UMR 5558, laboratoire de biométrie et biologie évolutive, Faculté RTH Laennec, Lyon.

5. Département de médecine générale, Université Paris-Est Créteil.

denis.pouchain@free.fr
exercer 2020;162:172-3.

CONTEXTE

Lors d'une pandémie mondiale, et en l'absence de traitement spécifique validé de l'agent infectieux incriminé, la logique consiste à d'abord se tourner vers des médicaments disponibles et disposant au minimum de données d'efficacité *in vitro* (avec une autorisation de mise sur le marché [AMM], dans une autre indication ou pas) avant d'entreprendre le développement de nouveaux principes actifs. Depuis le début des années 2000, l'association lopinavir-ritonavir (Kaletra®) dispose d'une AMM « *en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de plus de 14 jours infectés par le VIH-1* »¹.

Lors de l'émergence antérieure d'autres épidémies locales liées à des coronavirus (SRAS-CoV et MERS-CoV), chaque composant de cette association a bénéficié d'études démontrant qu'il était actif *in vitro* contre les agents

Lopinavir-ritonavir chez des patients hospitalisés avec une forme sévère du Covid-19

A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 (LOTUS)

virux responsables de ces 2 infections, mais sans preuves cliniques tangibles²⁻⁴. Enfin, quelques études de cas ont montré que l'association lopinavir-ritonavir réduisait la charge virale et améliorait certains critères cliniques en cas de MERS-CoV. Si ces résultats étaient insuffisants pour en faire un traitement de référence du MERS-CoV, ils ont néanmoins abouti au déploiement d'un essai randomisé en cours dans cette infection⁵.

OBJECTIF

Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association lopinavir-ritonavir chez des patients hospitalisés avec une forme sévère de Covid-19.

MÉTHODE

Essai randomisé en ouvert conduit à l'hôpital de Wuhan (Chine), épicerie initial de l'épidémie, du 18 janvier au 3 février 2020. Il a inclus des patients hospitalisés positifs au SARS-CoV-2 (dont 1 intubé-ventilé), ayant des images radiologiques compatibles avec une pneumopathie et une saturation en oxygène (SAO₂) ≤ 94 % ou un ratio pression partielle d'O₂/fraction inspirée d'O₂ ≤ 300 mmHg.

Les patients ont été randomisés dans un groupe traitement « *standard of care* » (SOC) + lopinavir-ritonavir : 400 mg-100 mg/j *per os* 2 fois par jour pendant 14 jours, ou un groupe témoin SOC (placebo impossible à fabriquer et à obtenir dans l'urgence).

Le critère de jugement principal était le délai d'amélioration clinique mesuré quotidiennement pendant 28 jours (ou sortie d'hôpital ou décès) d'au moins 2 niveaux sur une échelle ordinale qui en comporte 7 (tableau)⁶.

Les principaux critères secondaires étaient les variations de 2 niveaux sur la même échelle évaluées à J7 et J14, la charge virale ARN mesurée par l'aire sous la courbe, la durée d'hospitalisation, celle de la ventilation mécanique, le délai entre le début du traitement et l'éventuel décès ou sortie d'hôpital, et enfin la sécurité d'emploi.

Pour montrer une différence significative de 8 jours entre les groupes sur le critère de jugement principal (hypothèse : 20 jours dans le groupe témoin avec 75 % des patients améliorés de 2 niveaux) avec une puissance de 80 % et un risque α bilatéral de 0,05, l'effectif à inclure pour montrer cette différence était de 160 patients. L'analyse statistique a été faite en intention de traiter (ITT = tous les patients randomisés) à l'aide d'un modèle de Cox proportionnel.

RÉSULTATS

La randomisation a alloué 99 patients au traitement actif et 100 au groupe témoin. À l'inclusion, leurs caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques étaient similaires entre les groupes. L'âge médian était de 58 ans, 91,5 % n'avaient pas de fièvre, et 60,3 % étaient des hommes. Le délai médian entre les premiers symptômes de la maladie et la ran-

Niveaux
1. Non hospitalisé avec activités normales
2. Non hospitalisé avec activités réduites
3. Hospitalisation conventionnelle (sans oxygène)
4. Hospitalisation avec oxygène nasal à bas flux
5. Hospitalisation avec oxygénation à haut flux ou ventilation non invasive
6. Hospitalisation avec intubation-ventilation mécanique
7. Décès

Tableau - Échelle ordinale d'amélioration clinique

domisation était de 13 jours. Au cours de l'essai, un peu plus de 30 % des patients ont reçu des corticoïdes sans différence entre les groupes. Enfin, 85,4 % des patients étaient au niveau ≥ 4 sur l'échelle du critère de jugement principal.

En fin d'essai, il n'y a pas eu de différence significative sur le critère principal : délai de 16 jours dans les 2 groupes, *hazard ratio* (HR) : 1,31 ; intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 0,95-1,80 ; p : 0,09. Il n'y a pas eu de différence significative non plus sur tous les critères secondaires (y compris la mortalité : 22,1 %), et en particulier sur la charge virale (mesurée à J1, J5, J10, J14, J21 et J28). La tolérance a été globalement similaire entre les groupes, à l'exception des événements indésirables gastro-intestinaux (davantage d'arrêts de traitement pour ce motif dans le groupe traité).

COMMENTAIRES

Le premier patient a été inclus dans l'essai LOTUS une semaine après l'identification du génome du SARS-CoV-2⁷. Pour qui connaît la charge de travail et les contraintes administratives en principe incontournables pour qu'un tel projet puisse voir le jour, c'est une prouesse de l'avoir fait dans un délai aussi court (même si ces dernières ne sont probablement

pas aussi importantes en Chine). Son principal biais est l'absence de placebo et surtout d'insu dans l'appréciation d'un critère de jugement principal évalué subjectivement, ce qui a pu influencer l'évaluation individuelle de l'investigateur.

Les résultats négatifs de cet essai bien conçu et correctement mené apportent une mauvaise nouvelle virologique et peut-être une bonne nouvelle méthodologique. La mauvaise nouvelle est l'absence de différence entre les groupes sur toutes les mesures virologiques effectuées au cours des 28 jours de l'essai. Aux dires des virologues, un médicament inefficace sur la charge virale a une probabilité quasi nulle de démontrer un bénéfice clinique⁸.

La bonne nouvelle est issue d'une analyse non présélectionnée (dite en ITT modifiée, légitime ici) qui a écarté les 3 patients du groupe lopinavir-ritonavir décédés avant de recevoir le traitement. Elle montre une différence à la limite de la significativité d'une journée en faveur du groupe traité sur le critère principal (HR : 1,39 ; IC95 : 1,00-1,91). Si la vraie différence entre les groupes est effectivement d'un jour (6 % en absolu, ce qui est plus que maigre), l'effectif nécessaire calculé *a priori* sur l'hypothèse de 8 jours de différence était insuffisant pour montrer un bénéfice significatif d'une seule journée. Dans tous les cas, un bénéfice d'un seul jour sur 16 correspondant à une amélioration de 2 niveaux sur l'échelle ordinale soulève la question de la pertinence clinique d'un tel résultat pour le patient.

Par ailleurs, dans une analyse non prévue au protocole (*post hoc*, donc exploratoire), la mortalité à 28 jours a été de 8 % dans le groupe traité et de 11 % dans le groupe témoin de la sous-population de patients symptomatiques depuis moins de 12 jours (HR : -8 ; IC95 : -25,3 \pm 9,3). Dans l'autre sous-population de patients symptomatiques depuis plus de 12 jours, la mortalité a été de 11 % dans le groupe traité et 12 % dans le groupe témoin. Ces résultats non significatifs militent

pour évaluer l'éventuel bénéfice de la prescription de ce traitement dans un autre essai avec une puissance statistique suffisante.

En pratique, malgré l'urgence et l'étendue de la pandémie Covid-19, les résultats de cet essai sont insuffisants pour prescrire Kaletra® à l'hôpital et (encore moins) en médecine générale en dehors d'un essai thérapeutique. L'essai Discovery conduit dans les hôpitaux européens comporte un bras lopinavir-ritonavir seul et un bras associé à l'interféron bêta-1A. Il est urgent d'en attendre les résultats avant d'envisager une prescription élargie. ●

Liens et conflits d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec le contenu de cet article. Les liens d'intérêts éventuels de chacun des auteurs sont disponibles sur le site : www.transparence.sante.gouv.fr

Références

- Vidal. Kaletra 220 mg/50 mg cp pellic®. Paris: Vidal, 2020. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/kaletra-75079-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm [consulté le 2 avril 2020].
- Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol* 2004;31:69-75.
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir-ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
- de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:4875-84.
- Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:81.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) R&D Blueprint. Geneva : WHO, 2020. Disponible sur : <http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/> [consulté le 2 avril 2020].
- Fan W, Su Z, Bin Y, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-9.
- Inglot AD. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Virol* 1969;4,203-14.
- ClinicalTrials.gov. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy). Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948> [consulté le 2 avril 2020].